

802034

(4)

51

Int. Cl. 2:

C 07 J 3/00

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 K 31/56

EINGEGANGEN

DEUTSCHES PATENTAMT



6. JUL 1982

Patentanwälte Dichtl &amp; Krossig

--	--	--	--

DE 29 04 614 A1

7

11

# Offenlegungsschrift 29 04 614

21

Aktenzeichen:

P 29 04 614.8

22

Anmeldetag:

7. 2. 79

43

Offenlegungstag:

9. 8. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

8. 2. 78 Großbritannien 5131-78

54

Bezeichnung:

Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat, Verfahren zu dessen Herstellung und dieses enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen

71

Anmelder:

Glaxo Group Ltd., London

74

Vertreter:

Zumstein sen., F., Dr.; Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Holzbauer, R., Dipl.-Phys.;  
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Klingseisen, F., Dipl.-Ing.;  
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

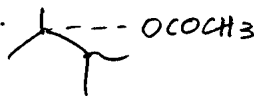
Erfinder:

Phillipps, Gordon Hanley, Wembley, Middlesex;  
Bain, Brian MacDonald, Chalfont St. Peter;  
English, Alan Frederick, Hazlemere; Buckinghamshire;  
Woollett, Edward Arthur, Crewkerne, Somerset (Großbritannien)

DE 29 04 614 A1

12/N

Cortisone 204



P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.
2. Verfahren zur Herstellung von Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat, dadurch gekennzeichnet, daß man entweder
  - (A) 17 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure (oder ein funktionelles Derivat davon) oder Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat unter Bildung der gewünschten Verbindung verestert oder
  - (B) Jodmethyl- oder Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\alpha$ -carboxylat einer Halogenaustauschreaktion unterzieht, die zum Ersatz des Halogensubstituenten in der Halogenmethylgruppe durch Chlor dient.
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Salz der 17 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure mit einer Verbindung der Formel  $\text{ClCH}_2\text{Y}$  umsetzt, worin X ein von Fluor unterschiedliches Halogenatom ist.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Jod- oder Bromatom ist.

909832/0787

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbocylat mit Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid oder einem gemischten Anhydrid der Essigsäure umsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Jodmethyl- oder Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat mit einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder einem Ammonium- oder quaternären Ammoniumchlorid umsetzt.
7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend als aktiven Bestandteil Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Exipienten.
8. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 7 zur Anwendung bei der topischen Behandlung von Entzündungen, die den aktiven Bestandteil zusammen mit einem dafür geeigneten topischen Vehikel enthalten.
9. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 7, enthaltend den aktiven Bestandteil zusammen mit einem für die innere Verabreichung geeigneten Vehikel.

...

GLAXO GROUP LIMITED, London, W1Y 8DH/Großbritannien  
=====

Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-  
=====

16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat,  
=====

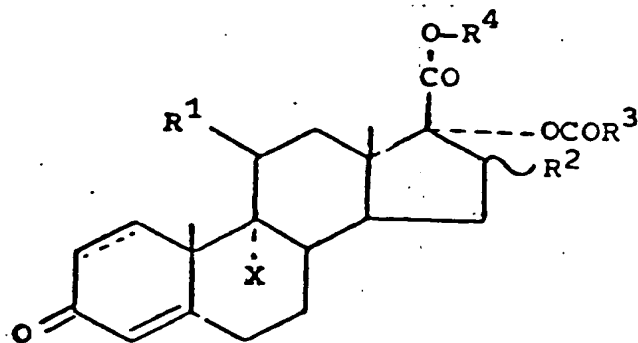
Verfahren zu dessen Herstellung und dieses  
=====

enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen  
=====

### B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft ein entzündungswidriges bzw. anti-inflammatorisches Steroid der Androstan-Reihe.

In der GB-PS 1 438 940 der gleichen Anmelderin werden entzündungshemmende Steroide der allgemeinen Formel



I

beschrieben, worin

- X ein Wasserstoff-, Chlor- oder Fluoratom bedeutet;
- R<sup>1</sup> eine  $\beta$ -Hydroxygruppe, eine Oxogruppe oder (wenn X ein Chloratom ist) ein  $\beta$ -Chloratom darstellt;
- R<sup>2</sup> ein Wasserstoffatom, eine Methylengruppe oder eine  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methylgruppe bedeutet;
- R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe darstellt;
- R<sup>4</sup> eine Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodmethylgruppe oder eine Fluoräthylgruppe bedeutet und

909832/0787

----- eine Einfachbindung oder Doppelbindung bezeichnet.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde eine neue Verbindung gefunden, die in den breiten Rahmen der vorstehenden allgemeinen Formel I fällt und die im Vergleich mit nahekommenden Verbindungen, wie sie speziell in der vorstehenden GB-PS beschrieben werden, besonders hervorragende Eigenschaften aufweist.

Bei der neuen Verbindung handelt es sich um Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat. Es hat sich gezeigt, daß diese Verbindung eine hohe topische anti-inflammatorische Wirksamkeit beim Menschen, gemessen nach dem Mc-Kenzie-Patch-Test, in Verbindung mit einer relativ schwachen systemischen Wirksamkeit, wie sie beispielsweise durch Verringerung des Thymus-Gewichts von Mäusen gemessen wird, aufweist. Wird darüber hinaus die Verbindung lokal auf die Haut von Mäusen angewendet, so zeigt sie ein gutes Verhältnis der anti-inflammatorischen Wirksamkeit, gemessen durch Verringerung des durch Crotonöl induzierten Ödems, zur unerwünschten systemischen, gemessen durch Verringerung der Hypothalamus-Hypophysen-adrenalen Achse. Die Ergebnisse zeigen, daß die erfindungsgemäße Verbindung wertvoll ist zur lokalen Behandlung von Entzündungen des Menschen und von Tieren, mit minimaler Neigung, unerwünschte systemische Nebenwirkungen hervorzurufen.

Die erfindungsgemäße neue Verbindung kann beispielsweise hergestellt werden nach den in den GB-PSen 1 384 372 und 1 438 940 beschriebenen Verfahrensweisen.

So wird gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend erwähnten erfindungsgemäßen Verbindung bereitgestellt, das darin besteht, die entsprechende 17 $\alpha$ -Acetoxy-androstan-17 $\beta$ -carbonsäure (oder ein funktionelles Äquivalent davon) oder Chlormethyl-17 $\alpha$ -hydroxy-androstan-17 $\beta$ -carboxylat unter Bildung der erfindungsgemäßen Verbindung zu verestern.

So kann beispielsweise die erfindungsgemäße Verbindung hergestellt werden durch Umsetzen eines Salzes der Stamm-17 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\beta$ -carbonsäure mit einer Verbindung der Formel  $\text{ClCH}_2\text{Y}$ , worin Y ein geeigneter ersetzbarer Substituent ist, z.B. ein von Fluor unterschiedliches Halogenatom, vorzugsweise Brom oder Jod. Die bevorzugte Halogenverbindung ist Jodchlormethan.

Die vorstehend beschriebene Reaktion führt man vorzugsweise durch unter Anwendung eines Alkalisalzes der Stamm-17 $\beta$ -Carbon-säure, z.B. eines Lithium-, Natrium-, Kalium- oder Caesiumsalzes oder eines Ammoniumsalzes, wie des Triäthylammoniumsalzes, oder eines quaternären Ammoniumsalzes, wie des Tetrabutylammoniumsalzes, zweckmäßig in einem polaren Lösungsmittel, insbesondere einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie einem Amid-Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid, oder einem Sulfoxid-Lösungsmittel, z.B. Dimethylsulfoxid, zweckmäßig bei einer Temperatur im Bereich von 15 bis 100°C.

Gemäß einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein weiteres Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung bereitgestellt, das darin besteht, ein entsprechendes Jodmethyl- oder Brommethyl-17 $\beta$ -carboxylat einer Halogenaustauschreaktion zu unterziehen, die dazu dient, den Halogensubstituenten in der Halogenmethylgruppe durch Chlor zu ersetzen. So kann die Chlormethyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung hergestellt werden aus der entsprechenden Jodmethyl- oder Brommethyl-17 $\beta$ -carboxylat-Verbindung durch Umsetzung mit beispielsweise einem Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder einem Ammoniumchlorid, z.B. Lithiumchlorid. Vorteilhaft führt man die Reaktion in einem Lösungsmittelmedium durch, das beispielsweise Aceton, Methyläthylketon, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Hexamethylphosphoramid oder Äthanol enthält.

Die 17 $\alpha$ -Acetoxy-17 $\beta$ -carbonsäure kann nach dem in der GB-PS 1 384 372 beschriebenen Verfahren, wie im nachfolgend aufgeführten Herstellungsverfahren erläutert, hergestellt werden.

Alternativ kann das Stamm-17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carboxylat, das der erfindungsgemäßen Verbindung entspricht, einer Veresterung der 17 $\alpha$ -Hydroxylgruppe unterzogen werden, wobei das 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carboxylat beispielsweise hergestellt wird durch Veresterung der entsprechenden 17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carbonsäure mittels der vorstehend beschriebenen Verfahrensweisen.

Die Veresterung der 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe bei der Herstellung der neuen Androstan-Verbindung kann gegebenenfalls nach üblichen Techniken erfolgen, z.B. durch Reaktion der Stamm-17 $\alpha$ -Hydroxyverbindung mit einem gemischten Anhydrid der Essigsäure, das beispielsweise in situ erzeugt werden kann durch Reaktion von Essigsäure mit einem geeigneten Anhydrid, wie Trifluoressigsäureanhydrid, vorzugsweise in Anwesenheit eines sauren Katalysators, z.B. von p-Toluolsulfonsäure oder Sulfosalicylsäure. Alternativ kann das gemischte Anhydrid in situ hergestellt werden durch Reaktion von Essigsäureanhydrid mit einer geeigneten weiteren Säure, z.B. Trifluoressigsäure.

Die Veresterungsreaktion führt man vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittelmedium durch, wie Benzol, Methylenchlorid oder einem Überschuß der bei der Bildung des gemischten Anhydrids verwendeten Carbonsäure, wobei man die Reaktion zweckmäßig bei einer Temperatur von 20 bis 100°C durchführt.

Alternativ kann die 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe verestert werden durch Reaktion der Stamm-17 $\alpha$ -Hydroxyverbindung mit Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von nicht-hydroxylischen Lösungsmitteln, z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder Benzol, und vorzugsweise in Anwesenheit eines stark sauren Katalysators, z.B. von Perchlorsäure, p-Toluolsulfonsäure oder eines stark sauren Kationenaustauscherharzes, z.B. Amberlite IR 120; zweckmäßig wird die Reaktion bei einer Temperatur von 25 bis 100°C durchgeführt.

Zur Herstellung des 17 $\alpha$ -Esters der 17 $\beta$ -Carbonsäure, die bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung verwendet werden kann, behandelt man vorzugsweise die Stamm-17 $\alpha$ -Hydroxy-

17 $\beta$ -carbonsäure mit Essigsäureanhydrid, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, wie Kaliumcarbonat. Diese Reaktion führt man zweckmäßig bei erhöhter Temperatur durch. Ein gebildetes gemisches Anhydrid kann unter sauren (z.B. wäßrig-essigsäuren) oder basischen (z.B. wäßriges Pyridin oder Diäthylamin/Aceton) Bedingungen solvolysiert werden. Alternativ kann die Stamm-17 $\alpha$ -Hydroxy-17 $\beta$ -carbonsäure mit Acetylchlorid behandelt werden, vorzugsweise in einem Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, und vorteilhaft in Anwesenheit einer Base, wie Triäthylamin, bevorzugt bei einer niedrigen Temperatur, z.B. 0°C.

Wie dem Fachmann bekannt, kann es häufig zweckmäßig sein, die gewünschten Substituenten in den 17 $\alpha$ - und 17 $\beta$ -Stellungen in einer Zwischenstufe bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung einzuarbeiten, wobei einer oder mehrere andere Substituenten (oder eine Unsättigung) in einer späteren Stufe eingebracht werden.

Es werden auch pharmazeutische Zusammensetzungen (einschließlich veterinärmedizinischer Zusammensetzungen) zur Anwendung bei der entzündungshemmenden bzw. anti-inflammatorischen Therapie bereitgestellt, die die erfindungsgemäße Verbindung zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Trägern oder Excipienten enthalten. Zusammensetzungen, die zur topischen Verabreichung geeignet sind, sind wegen der hohen topischen Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung besonders bevorzugt. Da die Verbindung jedoch bei geeignetem Verabreichungswege eine gewisse systemische Wirksamkeit aufweist, sind auch Zusammensetzungen, die für die innere Anwendung hergestellt wurden, wertvoll.

So kann die aktive Androstan-Verbindung vorteilhaft formuliert werden zu Präparaten, die zur topischen Verabreichung geeignet sind, wobei man sich eines topischen Vehikels dafür bedient. Der hier verwendete Ausdruck "topische Verabreichung" umfaßt auch eine Verabreichung durch Einblasen und Inhalation.



Beispiele für verschiedene Arten von Präparaten zur topischen Verabreichung sind Salben, Lotionen, Crèmes, Pulver, Tropfen (z.B. Augen- oder Ohrtropfen), Sprays (z.B. für die Nase, den Rachen, die Lunge oder die Haut), Suppositorien, Retentionsklistiere, kaubare oder lutschbare Tabletten oder Pellets (z.B. zur Behandlung von aphthösen Ulcera), Kapseln oder Patronen zur Anwendung in einem Inhalator oder Insufflator, und Aerosole (z.B. für die Nase, den Rachen oder die Lunge).

Salben und Crèmes können beispielsweise mit einer wäßrigen oder öligen Basis unter Zugabe von geeigneten Eindickungs- und/oder Gelierungsmitteln und/oder Lösungsmitteln formuliert werden. Eine derartige Basis kann so beispielsweise Wasser und/oder ein Öl, wie flüssiges Paraffin, oder ein pflanzliches Öl, wie Arachisöl oder Rizinusöl, oder ein Lösungsmittel, wie ein Polyäthylenglykol mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 200 bis 600 oder einen Mono- oder Diäthylenglykolmonoäthyläther, oder Propylencarbonat umfassen. Eindickungsmittel, die je nach der Natur der Basis verwendet werden können, umfassen weiches Paraffin, Aluminiumstearat, Cetostearylalkohol, Polyäthylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht im Bereich von 4000 bis 6000, Wollfett und Bienenwachs und/oder Glycerinmonostearat und/oder nicht-ionische Emulgiermittel.

Lotionen können formuliert werden mit einer wäßrigen oder öligen Basis und umfassen im allgemeinen auch eines oder mehrere der folgenden Mittel, nämlich Emulgiermittel, Dispergiermittel, Eindickungsmittel, Lösungsmittel, farbgebende Mittel, Suspensionsmittel und Riechstoffe.

Pulver zur Anwendung auf der Haut können mit Hilfe jeglicher geeigneter Pulver- bzw. Puderbasis formuliert werden, z.B. Talkum, Lactose oder Stärke. Tropfen können mit einem wäßrigen Vehikel formuliert werden, das auch ein oder mehrere Dispergiermittel, Suspensionsmittel oder löslichmachende Mittel usw. enthält.

Sprühzusammensetzungen können beispielsweise als wäßrige Lösungen oder Suspensionen oder als Aerosole formuliert werden unter Zuhilfenahme eines geeigneten Treibmittels, z.B. Dichlordifluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetrafluoräthan, Kohlendioxid oder eines anderen geeigneten Gases.

Kapseln und Patronen zur Anwendung in einem Inhalator oder einer Einblasvorrichtung aus beispielsweise Gelatine können so formuliert werden, daß sie ein Pulvergemisch der erfindungsgemäßen Verbindung und eine geeignete Pulverbasis, wie Lactose oder Stärke, enthalten.

Der Anteil der aktiven Androstan-Verbindung in den erfindungsgemäßen topischen Zusammensetzungen hängt von der genauen Art der herzustellenden Formulierungen ab, liegt jedoch im allgemeinen im Bereich von 0,001 bis 5,0 Gewichts-%. Im allgemeinen liegt jedoch der Gehalt für die meisten Mittelarten vorteilhaft im Bereich von 0,005 bis 0,5 % und vorzugsweise von 0,01 bis 0,25 %. Bei den Pulvern zur Inhalation oder zum Einblasen liegt der Gehalt jedoch im Bereich von 0,1 bis 2 %.

Die vorstehenden Formulierungen zur topischen Anwendung auf die Haut können verwendet werden zur Behandlung von entzündlichen Dermatosen von Menschen und Tieren, beispielsweise Ekzemen, die normalerweise auf die Corticosteroid-Therapie ansprechen, sowie auch von weniger empfänglichen Erkrankungen, wie die Psoriasis des Menschen.

Formulierungen zur Verabreichung durch Inhalieren oder Einblasen sind zur Verabreichung auf propylaktischer Basis an Menschen bestimmt, die an allergischen und/oder entzündlichen Erkrankungen der Nase, des Rachens oder der Lungen, wie Asthma und Rhinitis, einschließlich hohem Fieber, leiden. Aerosolformulierungen werden vorteilhaft so hergestellt, daß jede abgemessene Dosis oder jedes abgemessene Blasvolumen des Aerosols 25 bis 200 µg, vorzugsweise etwa 50 µg, der erfindungsgemäßen Verbindung enthält. Die Verabreichung kann mehrfach täglich, beispielsweise zwei-, drei- oder viermal, er-

folgen, wobei beispielsweise jeweils 1, 2 oder 3 Dosierungen abgegeben werden. Die tägliche Gesamtdosis mit einem Aerosol liegt im Bereich von 100 bis 2000 µg, vorzugsweise von 200 bis 800 µg. Die tägliche Gesamtdosis und die durch Kapseln und Patronen in einem Inhalator oder einer Einblasvorrichtung freigesetzte abgemessene Dosis liegt im allgemeinen doppelt so hoch wie die von Aerosolformulierungen.

Topische Präparate können durch einen oder mehrere Aufträge täglich auf die erkrankte Fläche verabreicht werden; über Hautflächen können abschließende Wundverbände häufig vorteilhaft sein.

Zur inneren Verabreichung kann die neue erfindungsgemäße Verbindung beispielsweise zur oralen, parenteralen oder rektalen Verabreichung formuliert werden. Zur oralen Verabreichung können Sirups, Elixiere, Pulver und Granulate verwendet werden, die in üblicher Weise formuliert werden können. Wie nachstehend beschrieben, sind jedoch Dosiseinheitsformen bevorzugt.

Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in sterilen wäßrigen oder öligen Vehikeln vorliegen, wobei geeignete ölige Vehikel Arachisöl und Olivenöl umfassen.

Bevorzugte Formen für Mittel zur inneren Verabreichung sind Dosiseinheitsformen, d.h. Präparate in Einheitsform, wobei jede Einheit eine gewünschte Dosis des aktiven Steroids enthält. Derartige Dosiseinheitsformen enthalten 1 bis 20 mg, vorzugsweise 2,5 bis 10 mg, des aktiven Steroids. Zur oralen Verabreichung geeignete Dosiseinheitsformen sind beispielsweise Tabletten, überzogene Tabletten und Kapseln. Zur parenteralen Verabreichung umfassen Dosiseinheitsformen versiegelte Ampullen oder Fläschchen, von denen jedes die gewünschte Dosis des Steroids enthält. Suppositorien, die beispielsweise mit üblichen Suppositoriengrundlagen hergestellt werden können, stellen eine Dosiseinheitsform zur rektalen Verabreichung dar.

Die erfindungsgemäße Verbindung kann allgemein durch innere Verabreichung angewendet werden in solchen Fällen, bei denen eine systemische adreno-corticale Therapie indiziert ist.

Allgemein ausgedrückt, können Präparate zur inneren Verabreichung 0,05 bis 10 % des aktiven Bestandteils je nach der Art des jeweiligen Mittels enthalten. Die tägliche Dosis kann von 2,5 bis 60 mg, z.B. 5 bis 30 mg, variieren je nach der zu behandelnden Erkrankung, dem Verabreichungswege und der gewünschten Behandlungsdauer.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, z.B. Methylhydroxybenzoat, Propylhydroxybenzoat, Thiomersal, Chlorkresol oder Benzalkoniumchlorid. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch andere aktive Bestandteile enthalten, wie antimikrobielle Mittel, insbesondere Antibiotika, wie Neomycin, Nystatin, Gentamycin, Tetracycline und Clioquinol.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung. Alle Temperaturen sind in °C angegeben, und die organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet.

#### Herstellungsverfahren 1

##### 17 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure

Eine Suspension von 5,0 g 9 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure und 2,11 g Kaliumcarbonat in 20 ml Aceton wurde gerührt und mit 19,4 ml Essigsäureanhydrid versetzt und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Nach dem Kühlen wurde das Gemisch mit 63 ml Wasser behandelt und mit 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert, wobei etwa 1 Stunde bei 0° gerührt wurde. Der Feststoff wurde gewonnen, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50° über Nacht getrocknet und anschließend in 114 ml Aceton suspendiert und mit 4,8 ml Diäthylamin behandelt.

909832/0787

Nach 30 Minuten wurde flüchtiges Material unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde mit 107 ml Wasser behandelt; 600 ml Äthylacetat wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde mit 1n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 1 angesäuert. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und weiter mit Äthylacetat extrahiert, die vereinten Äthylacetatphasen wurden gut mit Wasser gewaschen, getrocknet und auf ein geringes Volumen konzentriert. Das feste Produkt wurde gesammelt, mit Äthylacetat gewaschen und im Vakuum 2 Tage bei 60° getrocknet, wobei man 4,916 g der Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen erhielt,  $\lambda_{\max}$  (Äthanol) 239,5 nm ( $E_1^{1\%}$  337).

Ein Teil von 1,01 g der Titelsäure in 5 ml Methanol wurde mit 1,3 ml 2m-methanolischem Natriumhydroxid in 976 mg des Natriumsalzes umgewandelt, das mit Äther ausgefällt wurde.

#### Herstellungsverfahren 2

##### Tetra-n-butylammonium- und Caesiumsalze von 17 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäuren

###### a) Tetra-n-butylammoniumsalz

Eine Suspension von 2,102 g der Titel-Androstan-17 $\beta$ -carbonsäure in 10 ml Chloroform wurde mit einer Lösung von 1,702 g Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat und 394 mg Natriumhydroxid in 10 ml Wasser vermischt und 30 Minuten gerührt. Die organische Schicht, die das Tetra-n-butylammoniumandrostan-17 $\beta$ -carboxylat enthielt, wurde abgetrennt und direkt verwendet.

###### b) Caesiumsalz

Eine Lösung von 944 mg Androstan-17 $\beta$ -carbonsäure in 20 ml Methanol wurde gerührt und mit 3,7 ml 20%-igem wäßrigen Caesiumcarbonat behandelt, wobei man eine leicht trübe Lösung vom pH-Wert 7 erhielt. Diese wurde zur Trockne verdampft, und der Rückstand wurde erneut zweimal aus Methanol abgedampft und anschließend über Nacht im Vakuum getrocknet, wobei man das Caesiumsalz in Form eines Schaums von 1,592 g erhielt,  $\lambda_{\max}$  241 nm ( $E_1^{1\%}$  196).

909832/0787

### Herstellungsverfahren 3

#### Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Ein Gemisch von 400 mg Natrium-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 0,36 ml Chlorjodmethan in 1,3 ml Hexamethylphosphoramid wurde 3 1/3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Äthylacetat verdünnt und nacheinander 3 x mit Wasser, 1x mit 5%-igem Natriumbicarbonat, Wasser (auf den pH-Wert 5 bis 6) gewaschen, anschließend getrocknet und zu 443 mg eines gelben Feststoffs verdampft. Dieser wurde mit Äthylacetat/Äther und dann mit Äther (2 x) trituriert; die verbleibenden Flüssigkeiten wurden zu 230 mg eines Schaums verdampft, der einer präparativen Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (40:1, vier Durchläufe) unterzogen wurde unter Bildung von 162 mg eines farblosen Schaums. Zwei Kristallisationen aus Aceton-Äther ergaben 37 mg des Titel-Chlormethylesters vom F 174 bis 178°C (Zers., Kofler),  $\lambda_{\text{max}}$  (Äthanol) 237,5 nm ( $\epsilon$  15 400). Die Mutterlaugen wurden gewonnen, verdampft, und der Rückstand wurde zweimal aus wässrigem Methanol kristallisiert unter Bildung einer zweiten Ausbeute von 69 mg vom F 174 bis 178°C (Zers., Kofler).

### Herstellungsverfahren 4

#### Jodmethyl-17 $\alpha$ -acetox-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Lösung von 1,056 g Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetox-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 3,774 g Natriumjodid in 30 ml Aceton wurde gerührt und 1,5 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wurde verdampft, anschließend in Äthylacetat gelöst und mit Wasser, 10%-igem wässrigem Natriumthiosulfat, Wasser, 5%-igem wässrigem Natriumbicarbonat, Wasser und Salzlösung gewaschen und getrocknet unter Bildung von 1,277 g eines gelben Schaums.

Das Produkt wurde nach präparativer Dünnschichtchromatographie (Chloroform-Aceton, 20:1, drei Durchläufe) als Schaum von 951 mg isoliert, und dieser wurde zweimal aus Aceton kristallisiert unter Bildung des Titel-Jodmethylesters in Form von 677 mg blaßgelber Kristalle vom F 174 bis 176°C,  $[\alpha]_D^{22} +18,6^\circ$  (c 1,10, Dioxan).

#### Herstellungsverfahren 5

##### Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat

Eine Suspension von 250 mg Natrium-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 7,5 ml Hexamethylphosphoramid wurde mit 4,0 ml Dibrommethan gerührt. Der Feststoff hatte sich nach etwa 15 Minuten gelöst, und die Reaktion war nach etwa 5 Stunden fast vollständig, was durch Dünnschichtchromatographie gezeigt wurde (Siliciumdioxid, Chloroform-Aceton 4:1). Nach 5,5 Stunden wurde das Gemisch mit 5%-igem Natriumbicarbonat verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert; die vereinten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem Schaum von 291 mg verdampft. Präparative Schichtchromatographie (Siliciumdioxid, Chloroform-Aceton 4:1, drei Durchläufe) ergab 70 mg des weniger polaren geringeren Produkts in Form von Kristallen; zwei Umkristallisationen aus Aceton ergaben 42 mg des Titel-Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-androstan-17 $\beta$ -carboxylats in Form von farblosen Kristallen, F = 199 bis 200°C (Zers., Kofler),  $[\alpha]_D^{20} +25^\circ$  (c 0,51, Dioxan), was sich durch Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid (Chloroform, acht Durchläufe) und  $^1\text{H}$  NMR als etwa 90 % rein erwies.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung.

#### Beispiel 1

- (a) 976 mg Natrium-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat wurden in 5 ml Hexamethylphosphoramid mit 0,8 ml Chlorjodmethan während

909832/0787

19 Stunden und anschließend mit weiteren 0,8 ml Reagens während weiterer 4,5 Stunden behandelt. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat und Äther verdünnt und mit Wasser, 5%-iger Natriumbicarbonatlösung, Natriumthiosulfat und Wasser gewaschen, getrocknet und verdampft unter Bildung von 664 mg der nicht-sauren Fraktion. Durch Umkristallisieren aus Aceton erhielt man 472 mg farbloser Kristalle des gewünschten Chlormethylesters. Ein Anteil von 170 mg, umkristallisiert aus Aceton, ergab eine analytische Probe von 144 mg,  $[\alpha]_D +32,7^\circ$  (Dioxan c 0,308),  $\lambda_{\max}$  (Äthanol) 239 nm ( $\epsilon$  15 100).

- (b) Die Natrium-, Caesium- und Tetra-n-butylammoniumsalze der 17 $\alpha$ -Acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carbonsäure wurden in gleicher Weise wie vorstehend unter (a) beschrieben mit Chlorjodmethan behandelt, wobei das Lösungsmittel und die Reaktionszeit in der folgenden Tabelle aufgeführt sind. In den Versuchen, die mit dem Natriumsalz durchgeführt wurden, wurde Lithiumchlorid nach der Umsetzung zugesetzt. Die Menge des gewünschten in dem Reaktionsgemisch vorliegenden Chlormethylesters wurde durch HPLC oder TLC (Dünnschichtchromatographie) angezeigt.



Tabelle

Als Ausgangsmaterial verwendetes 17 $\beta$ -Carboxylatsalz	Lösungsmittel	ClCH <sub>2</sub> I Mol-Äquivalente	Zeit (Std.)	LiCl- (Mol-Äqu.) zugesetzt nach d. Reakt.	Rohprodukt + Ausbeute (Gew.-%)	Produktanalyse ‡ erfindungsgem. Produkt
Natrium	(Me <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> PO	2,0	1,5	3	105	80
"	Me <sub>2</sub> SO	2,1	23,5	3	91,5	68
"	Me <sub>2</sub> N.COCH <sub>3</sub>	2,1	23,5	3	94	61
"	Me <sub>2</sub> N.CHO	2,1	23,5	3	88	60
Caesium	(Me <sub>2</sub> N) <sub>3</sub> PO	2,0	5	-	96(th)	~90▼
"	Me <sub>2</sub> NCHO	2,0	33,5	-	115	~75▼
Bu <sub>4</sub> N <sup>n</sup>	CHCl <sub>3</sub>	2,7	69	-	106	~30▼

† Gew./Gew., falls nicht anders angegeben

‡ Bewertet durch HPLC oder, falls als (▼) angegeben, durch Dünnschichtchromatographie (angenähert) hinsichtlich der feststellbaren Verunreinigungen durch Sichtbarmachung durch Ultraviolettabsorption bzw. Fluoreszenzlöschung (254 nm).

### Beispiel 2

Ein Gemisch von 50 mg Jodmethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 38 mg Lithiumchlorid in 0,5 ml Hexamethylphosphoramid wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Vergleich mit einer authentischen Probe in der Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (10:1, zwei Durchläufe) zeigte sich, daß die resultierende blaßgelbe Lösung den gewünschten Chlormethylester enthielt: es verblieb kein Ausgangs-Jodmethylester.

### Beispiel 3

1 mg Chlormethyl-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat wurde mit einem Teil von 0,1 ml eines Gemischs, hergestellt aus 1 ml Eisessig, 0,2 ml Trifluoressigsäureanhydrid und 0,025 ml einer Lösung von wasserfreier

Toluol-p-sulfonsäure in Chloforom (Konzentration etwa 80 mg/ml) behandelt. Das Steroid-Reaktionsgemisch wurde anschließend 23 Minuten auf 78 bis 80°C erwärmt. Die resultierende Lösung wurde gekühlt und mit 0,5 ml 2n-Natriumcarbonatlösung behandelt und anschließend mit 3 x 0,3 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden unter einem Stickstoffstrom verdampft, und der Rückstand wurde in Chloroform zur Bewertung durch Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid gelöst. Es verblieb kein Ausgangs-Steroid, und das Hauptprodukt zeigte sich als identisch mit einer authentischen Probe des gewünschten Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxyandrostan-17 $\beta$ -carboxylats, wobei man sich der Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in zwei Lösungsmittelsystemen bediente [Chloroform-Aceton (4:1) und Äthylacetat-Petroläther (Kp. 40 bis 60°C) (1:1)].

#### Beispiel 4

Eine Suspension von 250 mg Natrium-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 7,5 ml Hexamethylphosphoramid wurde mit 3,64 ml Chlorbrommethan gerührt. Der Feststoff hatte sich nach 15 Minuten gelöst, und die Bewertung durch Dünnschichtchromatographie [Siliciumdioxid, Chloroform-Aceton (4:1)] nach 1,5 Stunden zeigte, daß eine fast vollständige Reaktion abgelaufen war unter Bildung eines einzigen Hauptprodukts, das äquipolar mit einer authentischen Probe des gewünschten Chlormethylesters war. Nach 3,25 Stunden wurde das Reaktionsgemisch mit 20 ml Äthylacetat und 100 ml 5%-iger Natriumbicarbonatlösung verdünnt. Die wäßrige Phase wurde weiter mit 2 x 20 ml Äthylacetat extrahiert, und die vereinten Extrakte wurden mit 3 x 20 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu 255 mg eines farblosen kristallinen Feststoffs verdampft, der sich durch das protonenmagnetische Resonanzspektrum in Deuterochloroform als der gewünschte Chlormethylester, solvatisiert mit Hexamethylphosphoramid (etwa 1/3 Mol) erwies.

#### Beispiel 5

Eine Suspension von 250 g Natrium-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat in 7,5 ml Hexa-

methyolphosphoramid und 3,59 ml Methylenchlorid wurde bei Raumtemperatur gerührt. Nach 5 Minuten resultierte eine klare Lösung: nach 16 Stunden zeigte die Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform-Aceton (4:1) eine etwa 50%-ige Umwandlung in ein Gemisch von zwei Produkten in etwa gleichen Mengen, von denen eines identisch mit dem gewünschten Chlormethylester war.

#### Beispiel 6

5 mg Brommethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat und 4 mg Lithiumchlorid in 0,05 ml Hexamethylphosphoramid wurden miteinander 64 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Dünnschichtchromatographie an Siliciumdioxid in Chloroform (fünf Durchläufe) zeigte, daß kein Ausgangs-Brommethylester verblieb und daß er ganz in den gewünschten Chlormethylester umgewandelt worden war, was durch einen Vergleich mit einer authentischen Probe angezeigt wurde.

Die folgenden Beispiele (A) bis (D) veranschaulichen topische Formulierungen gemäß der Erfindung. In jedem Beispiel ist der aktive Bestandteil Chlormethyl-17 $\alpha$ -acetoxy-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 $\beta$ -carboxylat.

#### Beispiel (A)

##### Salbe

Aktiver Bestandteil	0,1 % Gew./Gew.
flüssiges Paraffin B.P.	10 % Gew./Gew.
weiches weißes Paraffin zur Bildung von 100 Gewichtsteilen	

Der aktive Bestandteil wird mit einer geringen Menge des flüssigen Paraffins in der Kugelmühle behandelt, bis die Teilchengröße auf 95 %, bezogen auf die Anzahl, unter 5  $\mu$ m verringert ist. Die Paste wird verdünnt und aus der Mühle mit dem verbleibenden flüssigen Paraffin gespült und vermischt, und die Suspension wird bei 50°C zu dem geschmolzenen weißen weichen Paraffin gefügt. Es wird bis zur Abkühlung gerührt unter Bildung einer homogenen Salbe.

### Beispiel (B)

<u>Crème</u>	<u>% Gew./Gew.</u>
Aktiver Bestandteil	0,1
Cetostearylalkohol	10,0
Cetomacrogol 1000	2,5
weißes weiches Paraffin	10,0
flüssiges Paraffin	10,0
Chlorkresol	0,1
saures Natriumphosphat	0,5
gereinigtes Wasser	auf 100,0

### Zubereitungsverfahren

Das Chlorkresol und das saure Natriumphosphat werden in dem Wasser bei etwa 70 bis 75°C gelöst. Die Wachse werden bei etwa 55 bis 70°C miteinander verschmolzen und unter Rühren zu der wäßrigen Phase gefügt, wenn diese auf 65 bis 70°C abgekühlt ist. Das Steroid wird mikrozerkleinert (Teilchengröße wie in BPC 1973, Seite 911 für Ultra-Fine powder definiert) und in einem Anteil des flüssigen Paraffins dispergiert. Die Steroid-Suspension und der Rest des flüssigen Paraffins werden zu der Basis unter Rühren bei 60 bis 65°C gefügt. Das Präparat wird unter Rühren auf Raumtemperatur gekühlt.

### Beispiel (C)

#### Aerosol-Formulierung mit abgemessener Dosierung

	<u>pro Dosis</u>	<u>% Gew./Gew.</u>
Aktiver Bestandteil	0,05 mg	0,059
Fluortrichlormethan	25,5 mg	30,0
Dichlordifluormethan	auf 85,0 mg	auf 100,0

Der aktive Bestandteil wird mikrozerkleinert (Teilchengröße wie in BPC 1973, Seite 911 für Ultra-Fine Powder definiert) und in dem Fluortrichlormethan dispergiert. Diese Suspension wird in Aluminium-Aerosol-Behälter gefügt, der Kopfraum wird mit gasförmigem Dichlordifluormethan zum Ausschluß von Luft gespült,

und das geeichte Aerosolventil wird in den Behälter in Stellung gebracht. Flüssiges Dichlordifluormethan wird durch das Meßventil unter Druck auf das Gewicht gepumpt.

Beispiel (D)

Inhalationskapsel (100 µg/Dosis)

Aktiver Bestandteil

0,1 mg

Lactose

auf 25,0 mg

pro Kapsel die % Gew./Gew.

0,4

auf 100,0

Der aktive Bestandteil wird mikrozerkleinert (Teilchengröße wie in BPC 1973, Seite 911 für Ultra-Fine powder definiert) und mit Lactose in den in der vorstehenden Formulierung angegebenen Anteilen vermischt. Die Steroid-Lactose-Mischung wird in harte Gelatine-Kapseln gefüllt, die mit einer Inhalationsvorrichtung verabreicht werden.

...

Erklärung e  
ben und die r  
getrocknet.

B-met 41-3-oxo

13,170 g

2,11 g

9,11 g

en ne

isch m

orwa

gerin

gawa

nsch

ist

909832/0787

7